

BÍRÁLAT

Krenács Tibor: „Connexinek és sejt-kommunikációs csatornák tanulmányozása csontvelőben, nyirokszervekben, szövetregenerációban és daganatokban” című doktori munkájáról

A bírálónak mindig örömet jelent egy színvonalas, új eredményeket bemutató, stimulatív tudományos közlemény vagy disszertáció olvasása. Én is így voltam ezzel Krenács Tibor doktori munkájának olvasásakor.

A választott téma a modern sejtbiológia egyik viszonylag új, izgalmas területének, a - gap junction-nek nevezett - sejt-sejt kapcsolatnak a komplex analízise különböző normális és kóros szövetekben. A gap junction-öket felépítő connexonok alegységei, a connexinek - melyek száma mai ismereteink szerint, több mint húsz - közül nyolcnak a vizsgálatát végezte a jelölt kvalitatív és kvantitatív immunhisztokémiai és molekuláris biológiai módszerekkel. A vizsgálatok fontosságát az húzza alá, hogy ezek a sejt-sejt kapcsolatok a multicelluláris állati szervezetekben számos kruciális funkciót teljesítenek a sejtek anyagcseréjében, annak regulációjában és a szövet-differenciációban. A vizsgálatokat állati (egér és patkány) és emberi szöveteken, valamint sejt-kultúrákban végezték.

Az értekezés aranyfedezete az a huszonnégy nemzetközi szintű publikáció, melyek többségében a jelölt első vagy utolsó szerző.

A fontosabb megállapítások az alábbiak:

- Elsők között igazolták a connexin 43 csatornákat csontvelői stróma sejteken, megakariocyták, adipocyták, osteoblastokon és különböző hemopoetikus sejteken. Csontvelői sejttenyészetekben kimutatták a stróma-hemopoetikus sejt kommunikáció lehetőségét. Rámutattak ezen sejt-kommunikációk életkor dependenciájára: fiatal állatokban szignifikánsan több a connexin 43 csatornák száma a felnőtt állatokhoz képest. Bizonyították, hogy ezek a csatornák részt vesznek a vérképzés szabályozásában.
- Másodlagos nyirokszervekben elsőként igazolták a connexin 43 csatornák jelenlétét, különösen a csíracentrumok FDC hálózatán, a nyirokerek

endothel sejtjeiben, a B sejteken és a stróma sejtekben. Felismerték, hogy ismételt antigén ingerre a connexin 43 csatornák száma megszorodik a csíracentrumokban. Kimutatták, hogy a connexin 43 csatornák blokkolása gátolja a csíracentrumok kialakulását.

- Kimutatták, hogy a cornea hám regenerációja során a connexin 26 és 43 a bazális hámsejtekben expresszálódik fokozott mértékben.
- Harántcsíkolt izom differenciálódás és regeneráció során connexin 43 csatornák képződnek a korai proliferációs stádiumban, majd gyorsan eltűnnek a myoblastok elrendeződése, fúziója során. Arra következtettek, hogy a connexin 43 kommunikációs csatornák szerepet játszanak a myoblastok sejtciklus kontrolljában. Felvetik annak lehetőségét, hogy ezeknek a csatornáknak a farmakológiai felülregulálásával az izomkárosodást követő regeneráció felgyorsítható.
- Óriássejtes csonttumorban a connexin 43 fehérjét főleg a neoplasztikus stróma sejtek termelik. A tumorsejtfészkekben alacsonyabb connexin 43 kifejeződést tapasztaltak, mint a környező reaktív strómában. Óriássejtes csonttumorban igazolták, hogy connexin 43 expresszió csökkenése összefüggést mutat a daganat agresszívebb fenotípusával, s a kórlefolyás rosszabb prognózisával. Felvetik, hogy a csökkent connexin 43 expresszió hozzájárulhat a fokozott osteoclast képződéshez, s ezáltal az óriássejtes csonttumor klinikai progressziójához.
- Normális emlőszövetben – a már ismert connexin 26 és 43 expresszió mellett - elsőként mutattak ki connexin 30, 32 és 46 izotípusokat. Kimutatták, hogy primer emlőkarcinómákban a connexin 26, 32, 43 és 46 fehérjéken kívül connexin 30 izotípus is megjelenik. Felvetik, hogy a connexin 43 és 30 fehérje expresszió negatív prognosztikai faktor lehet emlőkarcinómában. Eredményeik rámutatnak, hogy a connexin izotípusok meghatározása az emlőtumorok terápia érzékenységének előrejelzése és prognosztikai megítélése szempontjából értékesíthető. Ennek és a korábbi felvetéseknek a gyakorlati hasznosíthatósága jelentősen emelik a tudományos eredmények értékét.

Jelölt több alkalommal mutat be elektronmikroszkópos képeket is az eddig felsorolt biológiai mintákból. Nincs azonban utalás arra, hogy immun-elektronmikroszkópos vizsgálatok történtek-e. Kétségtelen, hogy az ilyen

tanulmányok a fénymikroszkópos immunhisztokémiai vizsgálatok mellett további hasznos információkkal szolgáltak volna.

Jelölt írja az „Anyag és módszer” fejezetben, hogy egerekből és patkányokból agyszövet mintákat is gyűjtöttek. Mi lett ezeknek a mintáknak a sorsa? A vizsgálatok érdekes eredményre vezethettek, hiszen köztudott, hogy a központi idegrendszerben a gap junction-ök fontos szerepet játszanak.

A komplex modern metodikával végzett vizsgálatok eredményei szépen dokumentáltak és interpretáltak. Az eredmények gyakorlati hasznosíthatóságának felvetése és értelmezése az értekezés különös értéke.

Az értekezés nyilvános védésre bocsátását javaslom.

Debrecen, 2016. július. 18.

Dr. Módis László

professzor emeritus

Debreceni Egyetem, ÁOK Anatómiai, Szövet- és Fejlődéstani Intézet